Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin

Über Heroinausscheidung und -gewöhnung

NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VON

Hans Langer
Berlin

Tag der Promotion: 12. Oktober 1912.

Berlin 1912.
Verlagsbuchhandlung von Julius Springer.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Referent: Geheimrat Prof. Dr. **Heffter.**

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Meinen Eltern.

Das von Dreser unter dem Namen „Heroin“ in die Therapie eingeführte Diacetylmorphin ist in zahlreichen Untersuchungen auf seine Wirkung auf die Atmung geprüft worden. Es fehlen aber bisher Untersuchungen über seinen Verbleib im Tierkörper sowie experimentelle Gewöhnungsversuche, obgleich diese Punkte in einer Gegenüberstellung zu den Resultaten, die bei dem ihm verwandten Morphin und Codein gewonnen wurden, großes Interesse beanspruchen dürfte.

I. Ausscheidung.

Bei seiner Untersuchung der Morphinausscheidung konnte Tauber[1]) feststellen, daß das auf subcutanem Wege einverleibte Morphin durch die Magenschleimhaut eliminiert, von hier aus in den Darm befördert und mit den Faeces ausgeschieden wird. In quantitativ genauen Versuchen gelang es ihm, im Kot 41,3% der subcutan injizierten Menge wiederzufinden.

In einer zweiten Arbeit fand dann Tauber[2]), daß das Methylderivat des Morphins, das Codein, quantitativ im Harn ausgeschieden wird. Es genügt also die Methylierung der Phenolhydroxylgruppe des Morphins, um die Exkretionsbedingungen vollständig zu ändern. Dieses Verhalten ist wohl durch die infolge des Eintrittes der Methylgruppe geänderten physikalischen Eigenschaften bedingt. Denn in letzteren unterscheidet sich das Codein wesentlich vom Morphin. Während z. B. Codein in Wasser, Äther und Benzol löslich ist, löst sich Morphin in diesen Flüssigkeiten nur unvollkommen.

In seinen physikalischen Eigenschaften steht dem Codein das Diacetylmorphin oder „Heroin“ sehr nahe; es löst sich zwar in Wasser

---

[1]) Tauber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 27.

[2]) Tauber, Inaug.-Diss. Straßburg 1892.

kaum, in Äther nur schwer, hingegen sehr leicht in Chloroform und Benzol. Bei dem Heroin sind beide Hydroxylgruppen besetzt, doch sind die Bindungen der Substituenten viel lockerer als beim Codein; schon beim Erhitzen einer wässerigen Lösung wird die eine Acetylgruppe abgespalten und es entsteht α-Monoacetylmorphin [Danckworth[1])]; beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure und Zusatz von Äthylalkohol beweist der auftretende Essigäthergeruch ebenfalls eine Abspaltung von Acetylgruppen.

Die Frage, ob nun das Heroin im Tierkörper wie Morphin durch den Darmtraktus oder wie Codein im Harn ausgeschieden wird, soll im folgenden beantwortet werden.

Methodik.

Bei der Prüfung einer Ausscheidung im Harn konnte ich mich zum qualitativen Nachweis der allgemeinen Alkaloidreaktionen bedienen, da ja das Heroin bei den Versuchen das einzige zugeführte Alkaloid war; diese Reaktionen haben vor den spezifischen Heroinreaktionen den Vorteil, daß sie in Lösungen angestellt werden können, wesentlich empfindlicher sind und schließlich auch Spaltungsprodukte des Heroins anzeigen.

Benutzt wurde die Reaktion mit Jodjodkaliumlösung (Wagnersches Reagens), dessen Empfindlichkeitsgrenze für Heroin bei Verdünnungen von 1:100000 liegt.

Die Identifizierung des ausgeschiedenen Alkaloids erfordert aber eine Methode zur Isolierung.

Bei Berücksichtigung der Eigenschaften des Heroins ergaben sich hier Schwierigkeiten, die ein quantitatives Arbeiten als völlig unmöglich erscheinen lassen. Heroin ist zwar in Chloroform und Benzol leicht löslich, doch läßt es sich, wie zahlreiche Versuche mit Harnmengen, denen Heroin zugesetzt war, zeigten, niemals völlig aus Harn ausschütteln. Zudem sind große Harnmengen, wie sie sich bei Versuchen an Hunden ergeben, nur sehr unbequem durch Ausschütteln zu verarbeiten, während die Versuche an Kaninchen wegen der durch Heroin stark herabgesetzten Diurese scheiterten. Die Harnmengen einzudampfen und den Rückstand zu verarbeiten ging deswegen nicht an, weil das Heroin beim Erhitzen auf 70° bereits

[1]) Danckworth, Arch. f. Pharm. 228, 572.

zersetzt wird. Das Einengen im Vakuum war wegen der großen Mengen ebenfalls unmöglich. Es erfordert sehr viel Zeit und läßt dann wieder eine Zersetzung des Heroins befürchten. Ich habe daher auf die quantitative Gewinnung verzichtet und bin zur Isolierung des Alkaloids folgendermaßen vorgegangen:

Der Harn wurde mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit Benzol viermal ausgeschüttelt (Chloroform gibt zu leicht Emulsionen). Die vereinigten Benzolauszüge wurden filtriert und das Benzol auf dem Wasserbade abdestilliert. Daß das Erhitzen der Benzollösung dem Heroin nichts schadet, bewies eine Probe, bei der Heroin dem Benzol zugesetzt war; nach mehrstündigem Erhitzen auf Siedetemperatur ergab der Rückstand einen Schmelzpunkt von 168° (Schmelzpunkt des Heroins 168 bis 173° nach verschiedenen Angaben).

Dieser Erfahrung entsprechend habe ich dann die Ausschüttelung durch 6 stündige Extraktion im Kutscher-Steudelschen Extraktionsapparat ersetzt. Die Rückstände der Benzoldestillation, die noch stark gefärbt waren, wurden gesammelt und zur Reinigung in salzsäurehaltigem Wasser gelöst; die Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt (Heroin krystallisiert aus Chloroform schöner als aus Benzol). Die nach dem Verdunsten des Chloroforms sich ergebenden Krystalle waren aber immer noch etwas gelb gefärbt. Da nach dem Umkrystallisieren ein beträchtlicher Teil verloren geht, so wurde es nicht wiederholt.

Bei der Identifizierung der gewonnenen Krystalle kamen in Betracht: Morphin, Monoacetylmorphin und Diacetylmorphin, deren Unterscheidung nach umstehender Reaktionstabelle möglich ist.

Bei der Prüfung der Ausscheidung in dem Kot ließ sich aber die Schonung des Alkaloids nicht durchführen; hier wurde infolgedessen nur auf den allgemeinen qualitativen Nachweis eines Morphinderivates Wert gelegt. Zur Isolierung wurde folgendermaßen vorgegangen:

Der Kot wurde getrocknet und zerrieben, dann 12 Stunden mit Alkohol am Rückflußkühler erhitzt. Der alkoholische Auszug wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft; der Rückstand in salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, filtriert, ammo-

Reaktionstabelle.

Reagens	Morphin	Monoacetylmorphin	Diacetylmorphin
Fröhde	Violett, dann über Bläulich in schmutzig Grün, schließlich schwach rot	Violett (schnell verschwindend) bläulich, dann gelb	Kirschrot, geht durch schmutzig Rot in Gelb über
Eisenchlorid	Blaufärbung	Keine Färbung	Keine Färbung
Konzentrierte Salpetersäure	Blutrot, allmählich in Gelb übergehend	Blutrot, allmählich in Gelb übergehend	Löst sich mit gelber Farbe, die allmählich in Grünblau übergeht
Verdünnte Schwefelsäure + Äthylalkohol	—	?	Geruch nach Essigester
Jodsäure	Wird reduziert	Wird reduziert	Wird nicht reduziert
Schmelzpunkt	230°	187°	170°

niakalisch gemacht und 24 Stunden mit Benzol im Extraktionsapparat extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Benzols bleibt ein geringer Rückstand zur Prüfung zurück.

Versuche.

Nach subcutaner Injektion von Lösungen von Heroinum hydrochloricum[1]) bei Kaninchen und bei Hunden beweist der positive Ausfall der Alkaloidreaktion, daß Alkaloid im Harn ausgeschieden wird. Wenn man berücksichtigt, daß die Harnmenge, die den positiven Ausfall zeigte (beim Hunde), ca. 2 l betrug, so konnte, da die Empfindlichkeitsgrenze der Jodjodkaliumreaktion auf Heroin bei 1:100000 liegt, hieraus bereits auf eine überwiegende Ausscheidung durch die Nieren geschlossen werden. Denn in 2 ccm (so viel diente zur Reaktion) müssen wenigstens 0,00002 g, d. h. in 2 l 0,04 g Alkaloid enthalten sein (bei einer Injektionsmenge von 0,12 g Her. hydrochl.).

Ich habe nun auf dem angegebenen Wege nach zahlreichen Injektionen eine zur Prüfung genügende Menge Rückstand erhalten, dessen Untersuchung folgendes ergab:

[1]) Die zur Untersuchung benötigten Mengen von Heroinum hydrochloricum waren in entgegenkommendster Weise von den Elberfelder Farbwerken zur Verfügung gestellt worden.

Fröhde: Erst kirschrot, allmählich gelb werdend.

Eisenchlorid: Keine Färbung.

Konz. Salpetersäure: Löst sich mit gelber Farbe, die in Grünblau übergeht.

Essigester: Positiv.

Jodsäure: Keine Reduktion.

Schmelzpunkt: 175°.

Hieraus läßt sich schließen, daß der Rückstand in der Harnmenge aus Heroin besteht; die Erhöhung des Schmelzpunktes legt allerdings die Möglichkeit nahe, daß eine Verunreinigung mit Monoacetylmorphin vorliegt. Immerhin geht hervor, daß von dem auf subcutanem Wege beigebrachten Heroin ein beträchtlicher Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird. Die Untersuchung des Kotes ergab einen Rückstand, der eine schwache positive Reaktion mit Marquisschem Reagens zeigte; hiernach wird also ein geringer Teil des Heroins möglicherweise im verseiften Zustande nach dem Darm hin abgeschieden.

Es wird also Heroin zum größten Teil durch die Nieren wie Codein, zum kleineren Teil durch den Darm wie Morphin abgeschieden, und es scheint hiernach, als ob die Ausscheidungswege der Morphinderivate abhängig sind von der Anwesenheit der freien Hydroxylgruppen.

Schließlich habe ich die Ausscheidung des Heroins im Verlauf von später anzuführenden Gewöhnungsversuchen geprüft. So habe ich bei einem Hunde nach 2monatiger Gewöhnung nach den angegebenen Methoden weder im Harn noch im Kot Alkaloid nachweisen können.

II. Gewöhnung.

Die Analogie zwischen Codein und Heroin in der Ausscheidung legt nun die Frage nahe, ob das physiologische Verhalten beiden Alkaloiden gegenüber ebenfalls Übereinstimmung zeigt, in erster Linie, ob bei fortgesetzten Gaben an Heroin Gewöhnung eintritt oder nicht. Auch bei dieser Frage zeigt sich zwischen Morphin und Codein trotz der nahen chemischen Verwandtschaft ein fundamentaler Unterschied. Im Gegensatz zur Morphingewöhnung fand Bouma[1]), daß bei fortgesetzter

[1]) Bouma, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 50.

Darreichung des Codeins keine Gewöhnung, sondern eher eine Überempfindlichkeit festzustellen ist.

Für das Heroin liegen nun zahlreiche klinische Erfahrungen vor, die für einen sich bei längerer Zeit fortgesetzter Darreichung entwickelnden Heroinismus zu sprechen scheinen. So berichten Manguat und Blondel[1]) über solche Fälle, Comar und Buvat[2]) beschreiben einen Fall, in dem schließlich 2,8 g pro die genommen wurden.

Um nun der Frage der Gewöhnung an Heroin experimentell nähertreten zu können, war es zunächst erforderlich, die Erscheinungen der akuten Vergiftung bei verschieden hohen toxischen Dosen zu studieren. Denn nur die ausführliche Kenntnis des Verlaufes der akuten Vergiftung kann die Modifikation bei Gewöhnungsversuchen klar dartun.

Versuche zur toxischen Wirkung des Heroins.

Es ist bekannt, daß die toxische Wirkung des Heroins von seiner Krampfwirkung abhängt. Auch in den klinischen Vergiftungsbildern steht diese im Vordergrund. So berichtet Carbonell y Soles[3]) von einem Fall, in dem nach 0,167 g ein hochgradiger Schwächezustand mit Krämpfen in den Extremitäten eintrat. Welche Rolle eine von Dreser[4]) als primäre Todesursache bezeichnete Atemlähmung spielt, darüber wird später zu reden sein.

Meine Versuche beziehen sich auf Hunde und Kaninchen. Das Heroin wurde in 5 bis 10%iger Lösung von Heroinum hydrochloricum subcutan injiziert. Lokale Erscheinungen nach der Injektion wurden niemals beobachtet. Wurde — was gelegentlich vorkommt — versehentlich eine Vene getroffen, so kam es bei Hunden unmittelbar nach der Injektion zu heftigen Schmerzäußerungen, die Tiere liefen wild umher, fielen dann chokartig zu Boden und bekamen in verschiedenem Grade Zuckungen, doch trat immer schnell Erholung ein. Diese Chokwirkung ist auch klinisch bei Morphininjektionen beobachtet worden.

---

[1]) Manguat und Blondel, Münch. med. Wochenschr. **1903**, 1709.
[2]) Comar und Buvat, Presse méd. **1904**, Nr. 54.
[3]) Zitiert nach Kobert, Lehrb. d. Toxikologie. S. 999.
[4]) Dreser, Therap. Monatsh. **1898**, 509.

Der Verlauf der Heroinvergiftung beim Kaninchen zeigt sich in folgender Weise: Zunächst strecken sich bei dauernder Bauchlage langsam die hinteren Extremitäten nach hinten aus, dann die vorderen nach vorn, so daß das ganze Tier gewaltsam gestreckt erscheint, dabei ist der Kopf mehr oder weniger zurückgezogen. Es beginnen fibrilläre Zuckungen, dann werden die Extremitäten in kurzen Abständen immer wieder stoßweise gestreckt. Dies ist der Übergang zu den jetzt einsetzenden klonischen Krämpfen. Während dessen hat sich die Atmung außerordentlich verlangsamt. Das Tier fällt auf die Seite. Die klonischen Krämpfe gehen in Tetanus über, maximale Atemnot, das Tier stößt leichte Schreie aus, schließlich erfolgt der Tod durch Atemstillstand im Tetanus. Bei den letalen Dosen macht sich im Anfang eine auffällige Ruhe geltend, die vielleicht der Ausdruck von schnell eintretenden zentralen Lähmungen ist. (Das Vergiftungsbild erinnert lebhaft an die von Schroeder[1]) beschriebenen Symptome der Codeinvergiftung.)

Die Schilderung dieses Vergiftungsverlaufs bezieht sich natürlich auf letale Dosen. Zur Veranschaulichung der Wirkung verschieden hoher toxischer Dosen wähle ich aus einer Reihe von 13 Versuchen folgende Beispiele aus:

Versuch 1.

Kaninchen, 1800 g. Dosis: 0,005 g. Heroin. hydrochlor. pro Kilogramm Körpergewicht subcutan.

Zunächst Betäubung, nach 10 Min. leicht gespannte Streckung der Extremitäten. Leichte Zuckungen. Nach $^1/_2$ Stunde Ruhelage und Erholung.

Versuch 2.

Kaninchen, 1880 g. Dosis: 0,07 g.

Nach 3 Min. klonische Krämpfe. Nach 12 Min. Tetanus. Seitenlage. Abklingen der Erregung nach $1^1/_2$ Stunden; keine Narkose bemerkbar, Erholung nach 6 Stunden.

Versuch 3.

Kaninchen, 1800 g. Dosis: 0,15 g.

Nach 5 Min. Strecken der Extremitäten. Zittern. Stürzt plötzlich auf Drahtbeinen vorwärts. Nach 9 Min. starke klonische Krämpfe; Tetanus und Exitus im Krampf.

---

[1]) Schroeder, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **17**, 96.

Nach meinen Versuchen liegt die Dosis letalis für subcutane Injektion beim Kaninchen bei 0,15 g pro Kilogramm, während bereits toxische Erscheinungen bei 0,005 g pro Kilogramm beobachtet werden.

Die Versuche zeigen ferner, daß die narkotische Wirkung des Heroins beim Kaninchen sehr zurücktritt. Es resultiert aus der stark herabgesetzten Atemfrequenz natürlich eine ausgesprochene Ruhelage, jedoch ist eine Verminderung der Reflexe oder ein Betäubungszustand kaum festzustellen. Auf Reize bewegen sich die Tiere vorwärts, ohne eine besonders auffällige Trägheit zu zeigen. Daß man durch Heroin Bilder einer ausgesprochenen Narkose — wie man sie durch Morphininjektionen erhält — nicht erzielt, liegt wohl daran, daß die Dosen, die noch nicht krampferregend wirken, auch für die narkotische Wirkung zu klein sind, während bei höheren Gaben die Erregung die Narkose verdeckt.

Entsprechende Versuche wurden an Hunden gemacht.

Versuch 4.

Hund, 3 Monate, 6,1 kg. Subcutane Injektion von 0,025 g Heroin pro Kilogramm Körpergewicht.

Kurz nach der Injektion stößt er einige leise Schmerzlaute aus, dann rasche Ermüdung; bereits nach 10 Min. tiefe Narkose, aus der er auch durch starke taktile und akustische Reize nicht geweckt werden kann. Die Narkose dauert in dieser Tiefe 30 Stunden an. Beim Erwachen ist er munter und nimmt reichlich Nahrung auf.

Versuch 5.

Hund, 3 Monate, 8 kg. Subcutane Injektion von 0,06 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Darauf tiefer Schlaf, nur geringe Reaktion auf stärkere taktile Reize, bisweilen ganz leichte Muskelzuckungen. Durch sehr starke akustische Reize ist er aus der Narkose zu wecken. Nach 1 Stunde kann er auf Reize wieder Bewegungen machen, sinkt aber immer wieder zurück und schläft leicht ein. Nach 24 Stunden zeigt er noch erhöhte Reflexerregbarkeit sowie allgemeine Schläfrigkeit.

Versuch 6.

Hund, 4 Monate, 6,9 kg. Dosis: 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht subcutan.

Sofort nach der Injektion motorische Unruhe. Bauchlage, aus der er fortwährend hochspringt. Es geht Kot ab. Nach 10 Min. Seitenlage, in der er sich dauernd hin und her wirft. Reagiert auf die klein-

sten akustischen Reize mit ataktischen Bewegungen. Nach 20 Min. tiefe Narkose, Augen verdreht, leichtes krampfartiges Zittern, Andeutung von Cheyne-Stockesscher Atmung. Reflexe erhalten. Nach 30 Min. wieder vorübergehend ataktische Bewegungen mit Reaktion auf Reize, dann Zurückfallen in Narkose und dauernder Wechsel zwischen Narkose und Erregungen. Nach 6 Stunden stark erhöhte Reflexerregbarkeit bei dauernder Seitenlage. Nach 24 Stunden große Mattigkeit, liegt meist mit offenen Augen da. Nach 48 Stunden Nahrungsaufnahme, einigermaßen erholt.

Versuch 7.

Hund, 9 Monate, 10 kg. Subcutane Injektion von 0,12 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Lebhafte Unruhe, läuft mit schleppenden Hinterextremitäten ängstlich umher. Nach 10 Minuten Bauchlage, schreckt bei jedem Geräusch zusammen, leichte Zitterbewegungen am ganzen Körper, vereinzelt krampfartiges Zusammenzucken, Schnauze halb offen, leichte Atemnot. Nach $^1/_2$ Stunde das gleiche Bild, sehr schreckhaft, häufiges Zusammenzucken. Dieser Zustand dauert unverändert fort. Nach $1\,^1/_2$ Stunden fällt der Kopf auf die Seite und es beginnt eine leichte Narkose. Der Erregungszustand klingt im Laufe der nächsten Tage ab, erst nach 3 Tagen erfolgt Nahrungsaufnahme, der Hund ist noch längere Zeit außerordentlich schreckhaft.

Versuch 8.

Hund, 6 Monate, 9,15 kg. Subcutan 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Nach 5 Minuten starkes Zucken aller Muskeln, Kopf steif erhoben, Bauchlage, aus der er sich nicht erheben kann, keine Spur von Narkose. Nach 10 Min. Seitenlage, höchste Atemnot, starke klonische Krämpfe. Schnappt mit verdrehten Augen nach Luft. Starker Tetanus. Exitus 13 Min. nach Beginn der Vergiftung.

Beim Hunde liegt die letale Dosis also bei subcutaner Injektion ebenfalls bei 0,15 g Heroin pro Kilogramm Körpergewicht. Die krampferregende Wirkung des Heroins zeigt sich in gleicher Weise wie beim Kaninchen, jedoch steht bei kleinen Dosen eine ausgesprochen narkotische Wirkung im Vordergrund, und selbst bei letalen Dosen modifiziert diese Narkose noch wesentlich das Bild einer reinen Krampfwirkung. Es läßt sich also nicht bestätigen, daß, wie Mayor[1]) behauptet, das Heroin beim Hunde nur ein mäßiges Schlafmittel ist, und daß die Narkose durch das geringste Geräusch unterbrochen wird. Aus seiner Angabe, daß die leiseste Berührung ein jähes Aufzucken des Tieres zur Folge hat, läßt sich schließen, daß

[1]) Mayor, Therap. Monatshefte **1903**, 5.

Mayor mit Dosen operiert hat, die eben bereits erregende Wirkung haben.

Die Todesursache liegt in einem Krampf der Atemmuskulatur, der zur Erstickung führt. Daß der Tod durch Erschöpfung unabhängig von der Dosis nur durch gehäufte Krampfanfälle herbeigeführt werden kann, zeigt vielleicht ein Versuch (Versuch 9), bei dem ein Kaninchen starb, das im Abstand von 6 Stunden zweimal die Dosis von 0,05 g Heroin erhielt, also eine Menge, die auch im ganzen niemals tödlich wirkte. Trotzdem starb das Tier kurz nach der zweiten Injektion im Krampf. Die Todesursache liegt hier in der langen Dauer der Krämpfe. In ähnlicher Weise sucht Dreser[1]) die Ursache der tödlichen Codeinwirkung darin, daß den durch die gehäuften Krampfanfälle gesteigerten Ansprüchen der Muskeln hinsichtlich des O-Verbrauchs die abgeschwächte Respiration nicht zu genügen vermag.

Daß die Todesursache nicht in einer Lähmung des Atemzentrums zu suchen ist, wie dies von Dreser behauptet ist, geht wohl aus folgender Versuchsanordnung hervor, bei der der Ausbruch der Krämpfe und damit auch die durch die Krämpfe herbeigeführte Erschöpfung durch Äthernarkose ausgeschaltet wurde.

Versuch 10.

Hund, 9 kg. Subcutane Injektion von 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht (also die letale Dosis).

Nach 5 Min. Muskelzittern in Bauchlage, nach 10 Min. Seitenlage, klonische Krämpfe. Tetanus mit maximaler Atemnot. Der Hund verdreht die Augen, alle Reflexe erloschen. Durch Äthernarkose wird der Krampf gelöst. Nach 15 Min. beginnen wieder leichte Krämpfe, nach 22 Min. erneuter Anfall: Speichelfluß, Tetanus, höchste Dyspnoe, Körper ad maximum gestreckt. Wieder Äthernarkose bis zur Lösung des Krampfes. Nach 5 Min. erneute Krämpfe, jetzt aber minder heftig. Langsam beginnt eine Erschlaffung. Die Atmung ist während der ganzen Zeit unzählbar. Die Narkose wird deutlicher, doch bleiben dauernd Zuckungen.

Am nächsten Tage dauert eine leichte Narkose noch fort, doch reagiert das Tier auf stärkere Reize.

Subcutane Injektion von 0,12 g.

Nach 15 Min. setzen wieder Zuckungen ein, Atemnot, Steigerung bis zum Tetanus. Abermals Äthernarkose, wodurch der Anfall überstanden wird. Nach 10 Min. erneute Krämpfe, doch minder lebhaft.

[1]) Dreser, Arch. f. d. ges. Physiol. 72, 485.

40 Min. nach der ersten Injektion subcutane Injektion von 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Ein Wiedereintreten des Tetanus wird wieder durch Äthernarkose aufgehoben, worauf abermals Beruhigung eintritt.

Nach 2 Stunden subcutane Injektion von 0,1 g.

Leichte Zuckungen. Die Atemnot steigert sich enorm. Das Tier keucht dauernd laut. Starker Speichelfluß. Würgbewegungen. Fällt es gelegentlich auf die Seite, so bleibt der Atem ganz weg. Die Augen treten hervor, nur mit größter Mühe gelingt es ihm, sich wieder etwas aufzurichten. Keine Krämpfe. Nach $^1/_2$ Stunde fällt er auf die Seite. Schwimmbewegungen. Exitus ohne Krämpfe.

Bei der Sektion zeigen sich alle Organe stark hyperämisch, in Lunge und Darm zahlreiche kleinste Hämorrhagien.

Bei diesem Hund, den die Injektion von 0,15 g Heroin ohne Einleiten der Äthernarkose sicher getötet hätte, ließ sich dadurch, daß die Krampfanfälle immer wieder durch Äther gelöst wurden, die letale Dosis auf 0,32 g pro Kilogramm Körpergewicht (innerhalb von ca. 3 Stunden gegeben) erhöhen.

Dies wäre aber unmöglich, wenn bereits bei 0,15 g zentrale Atemlähmung einträte. Voraussichtlich liegt die günstige Wirkung des Äthers z. T. auch in der Herabsetzung des Blutdruckes und damit des intrakraniellen Druckes.

Nach diesen Feststellungen konnten nun Gewöhnungsversuche ausgeführt werden. Hierbei wurde der Hauptwert auf die Beobachtung der Symptome gelegt, daneben in zweiter Linie die Ausscheidungsverhältnisse dauernd qualitativ durch Alkaloidreaktion geprüft. Bei der Abhängigkeit der verschiedenen Wirkungsformen von der Höhe der Dosis mußte ein Unterschied gemacht werden zwischen der Gewöhnung an kleine und an große Dosen. Bei ersteren wäre als Kriterium anzusehen das Verschwinden jeder Wirkung, bei letzteren die Möglichkeit, die letale Dosis wesentlich zu überschreiten.

Gewöhnungsversuche an Kaninchen.

Diese Gewöhnungsversuche ergaben keine sehr eindeutigen Bilder. Bei kleinen Dosen, wie sie zur Vermeidung der Krämpfe nötig sind, war die narkotische Wirkung sehr undeutlich, da beim Kaninchen die leichteren Grade der Narkose nur schwer festzustellen sind. Daher ergaben sich auch bei länger fortgesetzter Injektion keine deutlichen Unterschiede. Wurden

Tabelle I.

Nr. des Versuchs	Tier und Gewicht	Datum	Dosis	Reaktion
11	Kaninch. 1800 g	21. VI.	0,01	Keine deutliche Reaktion. Keine ausgesprochene Narkose.
		22.	0,01	do.
		23.	0,01	do.
		24.	0,01	do.
		25.	0,01	do.
		26.	0,02	Auf taktile Reize Zusammenzucken. Leichte Erregung.
		27.	0,03	Leichte Krämpfe. Abgegeben.
12	Kaninch. 1700 g	21.	0,05	Klonische Krämpfe.
		22.	0,05	do.
		23.	0,05	do.
		24.	0,05	do.
		25.	0,05	do. Gewichtsabnahme 200 g.
		26.	—	Wird tot in Krampfstellung aufgefunden.
13	Kaninch. 1320 g	30.	0,03	Ganz leichte klonische Krämpfe.
		1. VII.	0,03	do.
		3.	0,03	do.
		4.	0,03	do.
		5.	0,03	do.
		6.	0,03	do. Abgebrochen.
14	Kaninch. 1550 g	29. VI.	0,06	Klonische Krämpfe. Opistotonus.
		30.	0,06	do.
		1. VII.	0,06	do.
		3.	0,06	do. (Gewicht 1400g).
		4.	0,06	do.
		6.	0,06	Die Stärke der Krämpfe ist unvermindert. Abgegeben.
15	Kaninch. 1340 g	22. VI.	0,05	Leichte klonische Krämpfe.
		23.	0,05	do.
		24.	0,05	do. (Gewicht 1250 g).
		25.	0,05	do.
		26.	0,05	do.
		27.	0,05	do.
		28.	0,05	do.
		29.	0,05	do. (Es bleibt auch nach Erholung Zittern zurück).
		30.	0,05	do. (Gewicht 1000 g).
		1. VII.	0,05	do. Fällt leicht auf die Seite.
		2.	0,05	do.
		3.	0,05	do.
		4.	0,05	do. (Gewicht 800 g).
		6.	0,05	Atemnot. Krämpfe. Seitenlage. Exitus.

bei diesen Tieren die Dosen so weit gesteigert, daß die Grenze der krampferregenden Dosis erreicht wurde, so traten die Krämpfe ebenso prompt ein, wie bei nicht vorbehandelten Tieren. Ich habe dann versucht, mittlere Krampfdosen fortgesetzt zu injizieren, doch starben die Tiere meist nach 3 bis 5 Tagen an Erschöpfung infolge der Krämpfe unter starker Abmagerung.

Die Protokolle von einigen etwas länger ausgedehnten Versuchen zeigt Tabelle I.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Krämpfe bei länger fortgesetzter Applikation sich nicht mildern und, wenn durch die häufige Wiederholung die Resistenz des Tieres geschwächt ist, auch bei subletalen Dosen zur Todesursache werden.

Gewöhnungsversuche an Hunden.

Bei diesen Versuchen wurde so vorgegangen, daß die Injektionen nach der Mittagsmahlzeit stattfanden. Es waren dann die Tiere jedesmal zur Zeit der Nahrungsaufnahme einigermaßen erholt, so daß sich durchschnittlich ein leidlicher Ernährungszustand aufrechterhalten ließ. Es ergab sich ferner als zweckmäßig, die Tiere täglich 2 Stunden im Freien herumlaufen zu lassen und von Zeit zu Zeit ganze Tage einzuschalten, an denen sie im Freien blieben.

Aus diesen Gewöhnungsversuchen ergibt sich also zunächst, daß bei Hunden kleine Dosen bei fortgesetzter Darreichung sehr schnell wirkungslos werden. Die narkotische Wirkung, deren Dauer bei 0,025 g anfänglich 30 Stunden beträgt, ist bereits nach 5 Injektionen auf 2 Stunden Dauer zurückgegangen.

Bei vorsichtiger Steigerung kommt dann die Narkose gar nicht mehr zur Geltung, während beim nicht gewöhnten Hunde, wie oben gezeigt war, noch selbst bei letalen Dosen die narkotische Komponente der Heroinwirkung hervortritt. Auch bei sprungweiser Steigerung beim immunisierten Tier wurde vorübergehend die Narkose wieder deutlich. Wurde vorübergehend mit den Injektionen ausgesetzt (9. X.; 1. XI.), so ließen sich keine Abstinenzerscheinungen beobachten, während ein deutliches Sinken der Toleranz in diesen heroinfreien Tagen festzustellen ist.

Tabelle II.

Nr. des Versuchs	Tier und Gewicht	Datum	Dosis pro kg Körpergewicht	Symptome	Bemerkungen
16	Hund, 10 kg	22. VII.	0,03	Leichte Narkose, Dauer 6 Std.	Der Hund, der sich anfänglich ziemlich stark gegen die Injektionen sträubte, ließ sich später spritzen, ohne daß er gehalten werden brauchte. — Nach dem Aussetzen der Injektionen keine Abstinenzerscheinungen.
		23.	0,04	do. „ 6 „	
		24.	0,04	do. „ 4 „	
		25.	0,04	do. „ 3 „	
		26.	0,04	do. „ $^1/_2$ „	
		27.	0,04	do. „ $^1/_2$ „	
		28.	0,04	Keine Narkose. Leichte Schlaffheit.	
		29.	0,04	„ „	
		30.	0,04	„ „	
17	Hund, 6,1 kg	7.	0,025	Narkose 30 Std.	Seit dem 21. VII. dauernd Speichelfluß, der sich auch nach Aussetzen der Injektion erhält. — Nachher keine Abstinenzerscheinungen während einer Beobachtungsdauer von 8 Tagen.
		8.	—		
		9.	—	Erholung.	
		10.	0,025	Narkose 12 Std. Reflexe stark herabgesetzt.	
		11.	0,025	„ 7 „	
		12.	0,025	„ $2^1/_2$ „	
		13.	0,025	„ 2 „	
		14.	0,025	Träge und matt, während 3 Std. Keine Narkose.	
		15.	0,035	do. „ 2 „ „ „	
		16.	0,04	do. „ 2 „ „ „ Reflexe normal.	
		17.	0,05	do. während 3 Std. Keine Narkose.	
		18.	0,05	do. „ 2 „ „ „	
		19.	0,06	do. „ 3 „ „ „	
		20.	0,065	do. „ 3 „ „ „	
		21.	0,07	do. „ 3 „ „ „	
		22.	0,08	do. „ 3 „ „ „ Reflexe etwas gesteigert; leichtes Zucken.	
		23.	0,09	do.	
		24.	0,1	Träge. Reflexe gesteigert. Zuckung. Erholung nach 5 Std.	
		25.	0,11	Träge. Starke Reflexsteigerung. Erholung nach 5 Std.	
		26.	0,12	Krämpfe. Atemnot. Schwerer Tetanus (Äthernarkose).	
18	Hund, 9,2 kg	25. IX.	0,025	Nach 15 Min. fester Schlaf. Keine Reaktion auf taktische Reize.	
		26.	—	Dauer der Narkose 30 Std.	
		27.	0,025	„ „ „ 12 „	
		28.	0,025	„ „ „ 8 „	
		29.	0,03	„ „ „ 5 „	
		30.	0,03	„ „ „ 4 „	
		2. X.	0,03	„ „ „ 3 „	
		3.	0,04	„ „ „ 3 „	
		6.	0,04	„ „ „ 3 „	
		7.	0,04	„ „ „ 2 „	
		8.	0,04	Kein Schlaf. Nur leichte Trägheit. Der Hund liegt mit offenen Augen, reagiert träge auf Reize. Erholung nach 2 Std. Dann Nahrungsaufnahme.	

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Tier und Gewicht	Datum	Dosis pro kg Körpergewicht	Symptome	Bemerkungen
18 (Fortsetzg.)	Hund, 9,2 kg	9. X.	0,04	Gleiches Verhalten. Erholung nach $1^1/_2$ Std.	
		13.	0,04	do. „ „ 3 „	Sinken der Toleranz.
		14.	0,04	Fast keine Reaktion.	
		15.	0,04	do.	
		17.	0,045	do.	
		18.	0,045	Keine Reaktion.	
		20.	0,045	do.	
		21.	0,05	do.	
		22.	0,05	do.	
		23.	0,065 (!)	Fester Schlaf. Nach 8 Std. völlig erholt.	
		24.	0,065	Träge, während 8 Std. keine Narkose.	
		25.	0,065	„ „ 4 „ „ „	
		26.	0,065	Leichte Betäubung, die nur der Ausdruck von motorischer Schwäche ist (wie am 8. X.). Erholung nach 2 Std.	
		27.	0,065	Leichte Betäubung. Erholung nach 2 Std.	
		28.	0,07	do. Dauer 4 Std.	
		29.	0,07	do. „ 2 „	
		30.	0,075	do. „ 2 „ Bisweilen leichtes Zusammenzucken.	
		1. XI.	0,075	do. Dauer 2 Std.	
		4.	0,075	do. „ 4 „	Sinken der Toleranz.
		5.	0,08	do. „ 3 „ Leichte Zuckungen.	
		6.	0,08	do. „ 2 „ Zittern.	
		8.	0,08	do. „ 2 „ „	
		9.	0,08	do. „ $^1/_2$ „ „	
		10.	0,085	do. „ 1 „ Zuckungen.	Gewicht 9 kg.
		11.	0,085	do. „ 1 „ „	
		13.	0,085	do. „ 1 „ „	
		14.	0,09	do. „ 1 „ Die Stärke der Zuckungen steigert sich.	
		16.	0,09	do. do.	
		18.	0,09	do.	
		20.	0,1	Nach der Injektion bleibt der Hund in Bauchlage liegen, zuckt häufig zusammen. Keine Spur von Narkose. Die Zuckungen verlieren sich nach $^1/_2$ Stde.	
		21.	0,1	do.	
		23.	0,1	do.	
		24.	0,12	Nach der Injektion läuft er unruhig umher. Wirft sich dann nieder. Reflexe erhöht. Ziemlich starkes Zusammenzucken des ganzen Tieres. Erholung nach 3 Std.	
		26.	0,12	do.	
		27.	0,12	do.	
		29.	0,12	do.	
		30.	0,14	Bauchlage. Starkes Zittern und Zucken des Extremitäten. Reflexerhöhung.	
		1. XII.	0,14	do.	

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Tier und Gewicht	Datum	Dosis pro kg Körpergewicht	Symptome	Bemerkungen
18 (Fortsetzg.)	Hund, 9,2 kg	3. XII.	0,15	Streckkrämpfe. Kopf hoch erhoben. Läuft mit eigentümlich gespannt gehaltenen Beinen (Drahtbeine) umher. Tetanus. Starke Atemnot. Angstschweiß. Langsames Abklingen der Symptome. Erholt sich in ca. 6 Std.	Gewicht 8,3 kg.
		5.	0,17	Die gleichen Erscheinungen verstärkt, zwei tetanische Anfälle. Langsame Erholung.	
		7.	0,18	Nach 10 Min. erster Tetanus „ 15 „ zweiter „ „ 18 „ dritter „ , in diesem Exitus.	

Die Heroingewöhnung scheint hiernach wesentlich flüchtiger als die Morphingewöhnung zu sein.

Andererseits zeigt sich, daß die erregende Wirkung des Heroins beim gewöhnten Tier bei der gleichen Minimaldosis eintritt wie beim nicht gewöhnten, daß die Erregung trotz fortgesetzter Injektion der gleichen Dosis sich auf der gleichen Höhe hält und sich mit steigenden Dosen unvermindert erhöht, bis schließlich mit demselben Symptomenkomplex wie beim nichtgewöhnten Tier bei der diesem entsprechenden Letaldosis der Tod eintritt. In einem Fall ergab sich allerdings die Möglichkeit, mehrmals 0,15 g pro Kilogramm zu injizieren, und der Tod wurde erst durch 0,18 g herbeigeführt. Diese Steigerung der Toleranz erklärt sich vielleicht durch den durch die Immunisierung weggefallenen lähmenden Anteil der Heroinwirkung, der beim nicht immunisierten Tier die Resistenz dem Krampf gegenüber schwächt.

Es erweist sich also die Heroinimmunität vorzugsweise als eine Gewöhnung an unterletale Dosen (ähnlich der Gewöhnung an Alkohol und Nicotin) oder, wie es Hausmann[1]) bezeichnet, als eine funktionelle Gewöhnung.

Der Grund hierfür liegt darin, daß beim Heroin, dessen Wirkungsmodus sich zusammensetzt aus einer narkotischen und einer (Krampf) erregenden Komponente, bei fortgesetzter Darreichung an die narkotische Wirkung leicht Gewöhnung ein-

[1]) Hausmann, Die Gewöhnung an Gifte. Ergebn. d. Physiol. 6, 81.

tritt, während eine Gewöhnung an die erregende Wirkung nicht beobachtet wird.

Bekanntlich ist diese Doppelwirkung, die wir beim Heroin sehen, ein Charakteristikum der ganzen Kodeingruppe; doch ist bisher wenig Wert darauf gelegt worden, wie sich bei fortgesetzter Injektion diese beiden Wirkungsweisen verhalten.

Die beim Heroin beobachtete Abstumpfung gegen die narkotische Wirkung findet ein Analogon in dem Verhalten des Kodeins, wie es aus den von Bouma mitgeteilten Protokollen hervorgeht. Wenn Bouma auch in seiner Zusammenfassung nur Wert auf das Gleichbleiben der erregenden Wirkung legt, so finden sich doch in seiner Arbeit Beobachtungen, daß bei gleichbleibender oder nur wenig gesteigerter Dosis eine anfangs ausgesprochen narkotische Wirkung allmählich mehr und mehr abnimmt, und daß schließlich beim Zurückgehen auf die Anfangsdosis die narkotische Wirkung ausbleibt (vgl. seine Versuchsreihe 1). Allerdings hat Bouma ziemlich große Dosen verwendet, bei denen die Narkose durch die Erregung schon einigermaßen verwischt ist; er hätte aber — wenn an die narkotische Wirkungskomponente keine Gewöhnung eintritt, den von v. Schroeder auch bei höheren Dosen beschriebenen Kampf zwischen Narkose und Erregung beobachten müssen. Immerhin wäre es wünschenswert, Gewöhnungsversuche mit sehr kleinen Kodeinmengen auszuführen, zumal von klinischer Seite eine Gewöhnung an die narkotische Seite des Kodeins beschrieben ist.

Diese partielle Gewöhnung an die narkotisierenden Eigenschaften der Morphinäther und -ester läßt sich mit der Hypothese, daß die Gewöhnung an Morphin allein auf einer sich steigernden Zersetzungsfähigkeit des Körpers beruht, nur schwer vereinbaren.

Bekanntlich hat Faust[1]) festgestellt, daß im Verlauf von Gewöhnungsversuchen mit Morphin an Hunden mit steigernder Gewöhnung eine Abnahme in der Morphinausscheidung bis zum schließlichen Verschwinden stattfindet, und er schloß hieraus, daß es sich bei der sog. Gewöhnung an Morphin nicht um eine Gewöhnung der Gewebe an dasselbe, sondern um das Ausbleiben der Wirkung infolge der sich immer mehr steigernden Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, handelt.

Diese Ansicht erhielt eine Stütze durch die erwähnte Arbeit von Bouma, der bei der fortgesetzten Einverleibung von Kodein weder Gewöhnung noch eine Verminderung in der Ausscheidung feststellen konnte.

Der Faustschen Vorstellung widersprach bereits Cloetta[2]), der in einer ausgedehnten Arbeit klarlegte, daß immunisierte Tiere nicht in

[1]) Faust, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 45.

[2]) Cloetta, ebenda **50**.

wesentlich höherem Grade Morphin zerstören konnten als nicht immunisierte.

Rübsamen[1]) hat dann zeigen können, daß trotz gesteigerter Zerstörung des zugeführten Alkaloids im Körper des immunisierten Tieres noch eine für toxische Wirkung genügende Menge Morphin vorhanden ist.

Schließlich fand v. Egmond[2]), daß bei den Morphingewöhnungsversuchen das Vaguszentrum eine unverminderte Empfindlichkeit behält.

Diese Tatsachen, zusammengenommen mit den oben angeführten Resultaten bei der Heroingewöhnung, lassen sich mit der Annahme eines Kausalitätszusammenhanges der Gewöhnung mit der gesteigerten Zersetzung nicht völlig erklären, sondern lassen sich nur durch die Annahme einer zellulären Abstumpfung gegen das einwirkende Gift verstehen.

Zusammenfassung.

1. Heroin wird — voraussichtlich zum größten Teil — unverändert im Harn ausgeschieden. Ein kleiner Teil erscheint im Kot als nicht näher charakterisierbares Morphinderivat.

2. Bei Gewöhnung wird das Heroin im Tierkörper in allmählich steigendem Maße zersetzt, so daß schließlich in Harn und Kot kein Alkaloid mehr nachzuweisen ist.

3. Bei Hunden tritt Gewöhnung an die narkotisierende Eigenschaft des Heroins ein, während die Empfindlichkeit gegenüber der krampferregenden Eigenschaft unverändert fortbesteht; infolgedessen ist nur Gewöhnung an unterletale Dosen möglich, d. h. die Gewöhnung ist eine funktionelle.

4. Die Dosis letalis liegt für Kaninchen und Hunde bei 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Todesursache liegt in der Krampfwirkung und nicht in einer zentralen Atemlähmung; denn wenn die Krämpfe durch Äthernarkose ausgeschaltet werden, läßt sich beim Hunde die Dosis letalis auf 0,32 g pro Kilogramm erhöhen.

---

[1]) Rübsamen, ebenda 59.

[2]) v. Egmond, ebenda 65.

Lebenslauf.

Ich, Hans Langer, bin am 20. September 1887 als Sohn des Sanitätsrat Dr. Langer in Berlin geboren. Nachdem ich 1906 am Askanischen Gymnasium in Berlin das Zeugnis der Reife erlangt hatte, bezog ich die Universitäten Berlin, Freiburg und Straßburg. Das Physikum bestand ich in Freiburg, das Staatsexamen in Berlin. Im Laufe meiner Studienzeit hörte ich bei den Herren Proff. Wiedersheim, v. Kries, Kiliani, Himstedt, Weismann, Oltmanns, Keibel, Gaupp, Waldeyer, Fischer, Engelmann, Hertwig, Moritz, Madelung, Fehling, Wolff, Schmiedeberg, Forster, Schirmer, His, Bier, Franz, Flügge, Greeff, Passow, Fränkel, Orth, Heffter, Ziehen; ich arbeitete in den Laboratorien von Prof. Tierfelder und Prof. Hofmeister. Während meines praktischen Jahres hatte ich Gelegenheit am Berliner pharmakologischen Institut vorliegende Arbeit fertigzustellen; für die Anregung und Leitung derselben spreche ich Herrn Geheimrat Prof. Heffter meinen ergebenen Dank aus.